

## USE OF NEOANGIOGENESIS MARKERS FOR DIAGNOSING AND TREATING TUMOURS & THERAPY

Claims of WO0018439

Patentansprüche 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bis (IV)  $N-(L1-W1)_n$  (I)  $(N-L1)_n-Z-(L2-W2)_m$  (II)  $(N-L1)_n-P1[o-Z-(P2-W2)_m]p$  (III)  $[(N-L1)_n-P1[o-R-Q-(P2-(L2-W2)_m]p$  (IV) worin N für einen Neoangiogenese-Marker-Rest abgeleitet von Neoangiogenese Markern, Neoangiogenese-Marker-Teilsequenzen, Neoangiogenese-Rezeptor

Agonisten oder Antagonisten oder Antikörpern bzw. Fragmenten von

Antikörpern steht, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> für eine direkte Bindung oder ein Brückenglied steht, wobei L<sup>1</sup> und L<sup>2</sup> auch identisch sein

können, 2 für eine Zentraleinheit, z. B. ein Kohlenstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Sauerstoff-,

Schwefelatom, eine Alkyl- oder Arylgruppe, die von Heteroatomen unterbrochen oder mit Heteroatomen substituiert

sein kann, und die linear oder verzweigt sein kann, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub> für Polymere steht, die verschieden oder gleich sein

können und zu Verknüpfungen mit L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> bzw. Z, R und Q durch die Anwesenheit funktioneller

Gruppen geeignet sind, W<sub>1</sub> für eine Wirkgruppe steht, die ein Diagnostikum oder Therapeutikum darstellt, wobei das

Diagnostikum ein MRI-, Röntgen-, Ultraschall- oder Nahinfrarot

Kontrastmittel darstellt und das Therapeutikum eine radio- oder photosensibilisierende Substanz, ein

Chemotherapeutikum, einen PTK-Blocker, Wachstumsfaktorenhemmer, ein Anti-Proliferativum oder einen Antikörper,

ein

Antikörperfragment, Peptid, Kohlenhydrat oder Oligonucleotid darstellt, W<sub>2</sub> für eine Wirkgruppe steht, die ein

Diagnostikum, d. h. ein MRI, Röntgen-, Ultraschall- oder Nahinfrarot-Kontrastmittel darstellt oder ein Radionuklid der

Elemente Ag, As, At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re,

Rh, Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y enthält oder die abgeleitet ist von einer radio- oder photosensibilisierenden

Substanz, einem Arzneimittel, bevorzugt einem Chemotherapeutikum, einem

Zytostatikum, einem PTK-Blocker, einem Wachstumsfaktorenhemmer oder einem Anti-Proliferativum, R, Q für

Brückenglieder stehen, die so beschaffen sind, daß die Bindung im Körper aufgespalten werden kann; wobei R-Q

bevorzugt eine Disulfidgruppe oder eine Amid-, Ester-, Anhydrid-, Thioamid-, Thioanhydrid- oder Harnstoffgruppe ist, n

bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht, m bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht, o bevorzugt für die Ziffern 1 bis

100 steht, p bevorzugt für die Ziffern 1 bis 100 steht, als Diagnostikum und/oder als Therapeutikum zur Diagnose

und/oder Behandlung von Tumoren.

2. Verwendung nach Anspruch 1, worin der Neoangiogenese-Marker ein Antikörper oder ein single-chain Fragment oder ein rekombinanter Rezeptor bzw. Substrat ist, welche sich richtet gegen VEGF (-A, -B, -C, -D), gegen

PIGF, aFGF, bFGF, PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , HGF, IGF-I, B61/LEK-1, Fik-1, Fik-1/KDR, G-CSF, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ,

MCP-1, IL-8, PD-ECGF, Tie-1, Tie-2 und Thy1 sowie die Verbindungen Paclitaxel und Derivate, Epothilon und

Derivate. 3. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der

Neoangiogenese-Marker die antiangiogenen Faktoren Endostatin, 18 kDa

Prolactin Fragment, Fibronectin Peptide, TIMP1, 2, 3, 4, PAI-1 und 2, PF4, IP-10, Gro- $\beta$ , Angiopoietin 2, Fumagillin

(AGM1470), SCE (Shark Cartilage Extract), Thrombospondin, Angiostatin, 2-Methoxyestradiol und Genistein sind.

4. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Wirkgruppe einen Alpha-, Beta- und/oder

Gamma-Strahler, Positronen-Strahler, Auger

Elektronen-Strahler, Röntgen-Strahler und/oder einen Fluoreszenz- oder Phosphoreszenz-Strahler enthält, 5.

Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Wirkgruppe ein Radionuklid der Elemente Ag, As,

At, Au, Ba, Bi, Br, C, Co, Cr, Cu, F, Fe, Ga, Gd, Hg, Ho, I, In, Ir, Lu, Mn, N, O, P, Pb, Pd, Pt, Pm, Re, Rh, Ru, Sb, Sc,

Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y enthält, 6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die

Wirkgruppen sich ableiten von einem Metallkomplex eines Radionuklids der Elemente Ag, As, Au, Bi, Cu, Ga, Gd, Hg,

Ho, In, Ir, Lu, Pb, Pd, Pm, Pr, Re, Rh,

Ru, Sb, Sc, Se, Sm, Sn, Tb, Tc oder Y.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 4 bis 6, worin das Radionuklid <sup>188</sup>Re,

<sup>90</sup>Y oder <sup>111</sup>In ist. 8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W

eine radiosensibilisierende Verbindung darstellt.

9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W ein Nitroimidazolderivat darstellt.

10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W eine photosensibilisierende Verbindung darstellt.

11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Wirkstoff W ein Porphyrinderivat darstellt.

12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel ein Chemotherapeutikum, ein Zytostatikum, ein PTK-Blocker, Wachstumsfaktorenhemmer oder Anti-Proliferativum ist.

13. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W<sub>1</sub> oder W<sub>2</sub> vinblastin-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Methotrexat-, 5

Fluoruracil-, 6-Thioguanin-, Cytarabin-, Cyclophosphamid-oder ein Cisplatin Rest ist.

14. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W oder W<sub>2</sub> sich ableitet von einem Quercetin-, Genistein-, Erbstatin-, Lavendustin A-, Herbimycin A-, Aeoplysinin-1-Tyrphostine-, S-Aryl-Benzylidenmalononitril-oder Benzylidenmalononitril-Rest.

15. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W oder W<sub>2</sub> sich ableitet von einem Mercaptopurin-, N-Methyl Formamid-, 2-Amino-1, 3,4-thiadiazol-, Meiphalan-, Hexamethylmelanin-, Galliumnitrat-, 3% Thymidin-, Dichlormethotrexat-, Mitoguazon-, Sumarin-, Bromdeoxyuridin-, Ioddeoxyuridin-, Semustin-, 1- (2-Chlorethyl)-3- (2, 6-dioxo-3piperidyl)-1-nitrosohamstoff-, N, N'-Hexamethylen-bis-acetamid-, Azacitidin-, Dibromdulcitol-, Erwinia-Asparaginase-, Ifosfamid, 2-Mercaptoethansulfonat-, Teniposid-, Taxol-, 3-Deazaauridin-, Folsäureantagonist, Homoharringtonin-, Cyclo-Cytidin-, Acivicin-, ICRF-187-, Spiromustin-, Levamisol-, Chlorozotocin-, Aziridinylbenzochinon-, Spirogermanium-, Aclarubicin-, Pentostatin-, PALA-, Carboplatin-, Amsacrin-, Caracemid-, Iproplatin-, Misonidazol-, Dihydro-5azacytidin-, 4'-Deoxy-doxorubicin-, Menogaril-, Triclinbinphosphat-, Fazarabin-, Tiazofurin-, Teroxiron-, Ethiofos-, N-(2-Hydroxyethyl)-2-nitro-1 H-imidazol-1- acetamid-, Mitoxantron-, Acodazol-, Amonafid-, Fludarabinphosphat-, Pibenzimol-, Didemnin B-, Merbaron-, Dihydroteniposon-, Flavon-8-eassigsäure-, Oxantrazol-, Ipomeanol-, Trimetrexat-, Deoxyspergualin-, Echinomycin oder einem Dideoxycytidin-Rest.

16. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W oder W<sub>2</sub> sich ableitet von einem Anti-PDGF oder einem Triazolopyrimidin.

17. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W<sub>1</sub> oder W<sub>2</sub> sich ableitet von Colchizin, Angiopeptin, Estradiol oder einem ACE-Hemmer. 18. Verbindung gemäss allgemeiner Formel (I) bis (IV) aus Anspruch 1, worin die Wirkgruppe W oder W<sub>2</sub> sich ableitet von Simvastatin oder Probucol.

19. Therapeutische Mittel enthaltend eine Verbindung nach einem der vorangehenden Ansprüche gelöst, emulgiert oder suspendiert in einem Medium, bevorzugt einem wässrigen Medium mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen, Zusätzen und/oder Stabilisatoren.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Neoangiogenese-Marker an ein Diagnostikum oder Therapeutikum gekoppelt wird.

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Neoangiogenese-Marker über ein Brückenglied an einen Wirkstoff gekoppelt wird.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I-IV) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Neoangiogenese-Marker und ein oder mehrere Wirkstoffe an ein gemeinsames Trägermolekül gekoppelt werden.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide